

**UNTERSUCHUNG DER BEEINFLUSSUNG DER  
HIPPURSÄUREAUSSCHIEDUNG DURCH  
BILDUNG VON SALICYLURSÄURE NACH  
EINNAHME VON 1g ACETYLSALICYLSÄURE**

von

**Dr. med. dent. Joachim Marquart**

aus

**Pforzheim**



Aus dem Institut für Rechtsmedizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

---

# **UNTERSUCHUNG DER BEEINFLUSSUNG DER HIPPURSÄUREAUSSCHIEDUNG DURCH BILDUNG VON SALICYLURSÄURE NACH EINNAHME VON 1g ACETYLSALICYLSÄURE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt  
von  
**Dr. med. dent. Joachim Marquart**  
aus  
**Pforzheim**

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereiches  
Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher v. Mallinckrodt

Koreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Februar 1975

# Meinen Eltern



## Disposition

|                                                                                       | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. <u>Einleitung</u>                                                                  | 5     |
| 2. <u>Problemstellung</u>                                                             | 5     |
| 3. <u>Hauptteil</u>                                                                   | 6     |
| 3.1. <u>Erster Teil:</u>                                                              |       |
| Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure                                      |       |
| 3.1.1. Komponenten                                                                    | 6     |
| 3.1.1.1. Glykokoll                                                                    | 6     |
| 3.1.1.2. Benzoesäure                                                                  | 7     |
| 3.1.2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure                                            | 7     |
| 3.1.3. Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure                      | 8     |
| 3.1.4. Hippursäure und Benzoylglucuronid                                              | 9     |
| 3.1.5. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen                             | 11    |
| 3.1.7. Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen | 11    |
| 3.2. <u>Zweiter Teil:</u>                                                             |       |
| Eigene Untersuchungen                                                                 |       |
| 3.2.1. Vorbereitung der Versuche                                                      | 14    |

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson                       | 14 |
| 3.2.1.2. Versuchstechnik                                  | 14 |
| 3.2.1.3. Versuchstechnik während der Medikamenteneinnahme | 16 |
| 3.2.1.4. Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure           | 16 |
| 3.2.1.5. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure           | 19 |
| 3.2.1.6. Wahl des Pharmakons                              | 20 |
| 3.2.2. Durchführung der Versuche                          | 21 |
| 3.2.2.1. Normalkost                                       | 21 |
| 3.2.2.2. Diätversuch                                      | 22 |
| 3.2.2.3. Aspirin <sup>R</sup> -Versuch                    | 22 |
| 3.3 <u>Dritter Teil</u>                                   |    |
| Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse   |    |
| 4. <u>Diskussion</u>                                      | 32 |
| 5. <u>Zusammenfassung</u>                                 | 37 |
| 6. <u>Literaturverzeichnis</u>                            | 39 |

## 1. Einleitung

Die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus erkannte URE schon 12 Jahre nach ihrer Entdeckung durch LIEBIG 1892. Sie ist ein vom Körper synthetisiertes Kopplungsprodukt aus Benzoesäure und Glycin, mit Entgiftungsfunktion.

In den folgenden Jahrzehnten ließen Versuche an Tieren und Menschen die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus erkennen. In letzter Zeit konzentrierten sich die Forschungen auf den Einfluß endogener und exogener Faktoren, wie beispielsweise Pharmaka, auf die Hippursäureausscheidung. Diese Untersuchungen vermitteln in ihrer Gesamtheit schon ein Bild von der Hippursäure, das aber noch einer Vervollständigung bedarf.

## 2. Problemstellung

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, zunächst Normalwerte der Hippursäureausscheidung beim Menschen über einen Zeitraum von 12 Tagen zu bestimmen. Gleichzeitig wurde jede Urinprobe auf freie Benzoesäure untersucht.

In der zweiten Untersuchung, die sich über einen Zeitraum von 10 Tagen erstreckte, wurde versucht exogene Faktoren, die für eine vermehrte Hippursäureausscheidung in Betracht kommen, soweit irgend möglich auszuschalten. Das Ziel war ein möglichst konstanter Hippursäurespiegel.

Auch bei dieser Untersuchung wurde geprüft, ob freie Benzoessäure vorhanden war.

In der dritten Untersuchung schließlich (Zeitraum 8 Tage), in der die gleichen Bedingungen wie in der zweiten Untersuchung herrschten, sollte der Einfluß eines Pharmakons (in diesem Falle Aspirin<sup>R</sup>) auf die Ausscheidung der Hippursäure ermittelt werden.

### 3. Hauptteil

#### 3.1. Erster Teil

Theoretische Vorbemerkungen über die Hippursäure

##### 3.1.1. Die Komponenten

##### 3.1.1.1. Glykokoll (Glycin) $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

Glykokoll, eine nicht essentielle Aminosäure, kommt in geringer Konzentration frei im Blut, in Geweben und Organen vor und wird vom Körper zur Entgiftung von Benzoesäure benötigt. Als Hauptbildungsweg wird die Umwandlung verwandter Aminosäuren angenommen (WEBB und Mitarbeiter 1966, STROMEYER und KLINGMÜLLER 1964/1966). Da die Leber nur begrenzte Glykokoll-Mengen bereitstellen kann (im Mittel 2mM/Std. und 100 g Körpergewicht) ist der Glykokollvorrat beschränkt (ALMQUIST 1953, STRUWE 1953, LANG 1960). Die Konzentration des Glykokolls in der Leber ist abhängig von ihrem Funktions- und Ernährungszustand.

### 3.1.1.2. Benzoesäure ( $C_6H_5 - COOH$ )

Die Benzoesäure gelangt wahrscheinlich über eine Vorstufe, die Chinasäure, die in pflanzlichen Anteilen der Nahrung enthalten ist, und durch Speisen, die mit Benzoesäure und Perhydroxybenzoesäure konserviert wurden, in den Organismus (DERACHE et GOURDON 1963, VAN SUMERE 1969, MÖLLER 1961). Normalerweise wird die Benzoesäure rasch resorbiert (VOGEL und Mitarbeiter 1966, SCHANKER und Mitarbeiter 1966) und nach der Konjugation mit Glykokoll als Hippursäure wieder ausgeschieden.

Über die toxische Dosis beim Menschen werden unterschiedliche Angaben gemacht: Sie liegen im Bereich zwischen 5,7g und 33g Benzoesäure (STRUWE 1953).

### 3.1.2. Kopplung von Glycin und Benzoesäure

Das Ergebnis der Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine säureamidartige Verbindung - Die Hippursäure. Diese Synthese läuft beim Menschen in der Niere und wahrscheinlich auch in der Leber ab (STRUWE 1953, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, DESPOPULUS 1966).

Die Beteiligung der Leber am Synthesevorgang ist ziemlich sicher - Mitochondrien werden als verantwortliche Zellstrukturen angenommen (STRUWE 1953, VOLLGRAF 1967, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, LA DOU und Mitarbeiter 1962, LANG 1960). Die Leber führt als einziges Organ diese Entgiftungsvorgänge unabhängig durch, während die Niere auf die Glykokollzufuhr durch die Leber angewiesen ist.

### 3.1.3. Chemische und physikalische Eigenschaften der Hippursäure

Die Hippursäure ( $C_6H_5-CO-NH-CH_2-COOH$ ) weist folgende Eigenschaften auf:

|                |                   |                                                  |
|----------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| Chemische:     | Molekulargewicht: | 179,17                                           |
| Physikalische: | Schmelzpunkt:     | 187,5°C                                          |
|                | Dichte:           | 1,371 bei 20°C<br>bezogen auf Wasser<br>von +4°C |

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| Brechungsindex: | $n_D=1,535$ (1,529,<br>1,760) |
|-----------------|-------------------------------|

Löslichkeit:

|                                       |                |
|---------------------------------------|----------------|
| in heißem Wasser:                     | leicht löslich |
| in heißem Alkohol:                    | löslich        |
| in kaltem Wasser:                     | wenig löslich  |
| in kaltem Alkohol:                    | wenig löslich  |
| in Benzol, Petrol-<br>äther, $CS_2$ : | unlöslich      |

es lösen sich in:

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| 100 ml Chloroform       | 0,11g Hippursäure |
| 100 ml Äther            | 0,25g Hippursäure |
| 100 ml Wasser<br>(20°C) | 0,35g Hippursäure |

Salze:

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Ag-, Cu-, Pb-Salze | in $H_2O$ schwer löslich |
| Fe III-Salz        | unlöslich                |

(RÖMPP. 1966, RAUEN 1956, FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, HALLMANN 1966, TEUCHY und VAN SUMERE 1969, WEISS 1970)

### 3.1.4. Hippursäure und Benzoylglucuronid

Der Organismus kann bis zu einer gewissen Grenze unphysiologisch hohe Benzoesäuremengen entgiften (STRUWE 1953).

Verschiedene Autoren berichten von 90% bis 95% Hippursäure-entgifteter Benzoesäure (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957, LA DOU und Mitarbeiter 1962). 1970 wiesen BRIDGES und Mitarbeiter durch Tracing mit  $C^{14}$  markierter Benzoesäure nach, daß 1mg/kg Körpergewicht Benzoesäure in 12 Stunden zu 100% Hippursäure umgewandelt wird. Da diese Versuche nur an zwei Personen durchgeführt wurden, haben sie keine allgemeingültige Aussagekraft.

Dagegen stellten BRIDGES und Mitarbeiter im Tierversuch fest, daß bei hohen Gaben von Benzoesäure (z.B. 50 mg/kg bei Schwein, Hund u.a.) nach 24 Stunden neben 80% Hippursäure auch 20% Benzoesäure-Glucuronid sowie freie Benzoesäure ausgeschieden wurden.

In Versuchen am Menschen ermittelte SCHACHTER 1957 nach Natriumbenzoatgaben von 1g-10g per os, daß die Benzoesäure-Glucuronsäure-Verbindung bei der Gesamtausscheidung einen prozentualen Anstieg von 0,4% auf 3% zu verzeichnen hatte.

G.SCHMIDT hat 1956 unter Mitarbeit von WALZ, DEISEL und BURGDORF nach therapeutischer Adalinaufnahme Harnuntersuchungen durchgeführt. Er kommt zu dem Ergebnis, daß nach Adalinverabreichung immer vermehrt Benzoesäure im Harn zu finden ist.

Ihren Angaben zufolge kommt freie Benzoesäure im Urin in stark wechselnden Mengen vor.

Im Widerspruch dazu stehen die Untersuchungen von H. ZIENER (1971), der in frischen Harnproben keine Benzoesäure nachweisen konnte.

Folgende Verfahren wurden von ihm dabei angewandt:

UV-Spektroskopie

IR-Spektroskopie

Dünnschichtchromatographie

Die Chromatographie wurde durchgeführt auf Fertigplatten der Firma Woelm  $\text{SiO}_2$  F254/366 mit einem speziell entwickeltem Laufmittel bestehend aus:

80ml Chloroform

20ml Cyclohexan

10ml Eisessig

(H.ZIENER 1971)

Mit dieser Methode ist es möglich, im Gegensatz zur Papierchromatographie, Hippursäure und Benzoesäure deutlich zu trennen. (Stark verschiedene RF-Werte).

Lediglich in alten, nicht sogleich angesäuerten Harn konnte ZIENER Benzoesäure nachweisen:

Sie ist vermutlich das Produkt der Hippuricase - eines Enzyms - welches Hippursäure in Benzoesäure und Glycin umwandelt (FLASCHENTRÄGER 1951).

### 3.1.5. Quantitative Hippursäureausscheidung beim Menschen

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Werte über die tägliche normale Hippursäureausscheidung weisen erhebliche Differenzen auf:

|                                   |                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| BÖHMER und Mitarbeiter 1933:      | Tagesmittelwert 0,1-1,0g              |
| LANG und LEHNARTZ 1953:           | Tagesmittelwert 0,7g                  |
| FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1957: | Tagesmittelwert 0,7g                  |
| VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969:  | Tagesmittelwert 0,392g                |
| CAMIEN und Mitarbeiter 1959:      | Durchschnitt 3,3 $\mu$ M/ml           |
| PAGNOTTO und LIEBERMANN 1967:     | Durchschnitt 0,8 g/l                  |
| SKEDA und OHTSUJI 1969:           | Durchschnitt 301 mg/l o<br>398 mg/l o |

Ziemlich einheitlich hingegen sind die Angaben über die Maximalausscheidung unter normalen physiologischen Verhältnissen:

(Maximalausscheidung (physiol.) = 1g/die

Als maximal mögliche Hippursäureausscheidung unter unphysiologischen Bedingungen wird der Wert von 1g je Stunde angegeben (SCHACHTER 1957).

### 3.1.6. Exogene und endogene Faktoren, welche die Hippursäureausscheidung beeinflussen

Bei den exogenen Faktoren nehmen Nahrungsmittel die entscheidende Stellung ein.

Man unterscheidet hier danach, ob bei ihnen der Vorläufer für die Hippursäurevermehrung bekannt oder unbekannt ist. Jede dieser beiden Gruppen läßt sich wieder danach unterteilen, ob sie beim Abbau im Stoffwechsel Benzoesäure oder Glycin liefern.

Chinasäure, die in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommt, wird als Hauptursache für eine erhöhte Hippursäureausscheidung angesehen. Durch Aromatisierung und Dehydrierung wird sie in Benzoessäure umgewandelt; diese wiederum wird nach erfolgter Kopplung mit Glycin als Hippursäure ausgeschieden (BERNHARD und Mitarbeiter 1955). Die Aromatisierung der Chinasäure soll von Darmbakterien vollzogen werden (BODEL und Mitarbeiter 1959, WILLIAMS 1959, BRIDGES und Mitarbeiter 1970).

1960 wiesen COTRAN und Mitarbeiter nach, daß Darmbakterien am Umwandlungsprozess der Chinasäure beteiligt sind. Durch Neomycingaben, die eine Vermehrung der Darmbakterien bei der Versuchsperson unmöglich machten, fiel der durch Chinasäuregaben zuvor erzielte erhöhte Hippursäurespiegel rapide auf das Niveau des Kontrollwertes (Leerversuch ohne Chinasäure) oder tiefer ab, obwohl weiter Chinasäure aufgenommen wurde.

Andere exogene Benzoessäurelieferanten sind aromatische Bestandteile aus Gemüse. Die Aufnahme von glycinreichen Proteinen, Elastin und Gelatine forciert ebenfalls die Hippursäuresynthese.

Pharmaka können organische Stoffwechselvorgänge beeinflussen. Ob und in welchem Ausmaß sie Einfluß auf die Hippursäuresynthese bzw. Ausscheidung haben, ist noch nicht vollständig geklärt.

Verschiedene Autoren (LA DOU und Mitarbeiter 1962, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962, VOLLGRAF 1967 u.a.) fordern bei der Durchführung des Quicktestes vor Testbeginn ein mehrtägiges, medikamentenfreies Intervall. Sie vermuten erhebliche Einflüsse von dieser Seite,

die sich nicht nur auf die allgemein bekannte Wirkung von Salicylsäurepräparaten (Hippursäure bildende Wirkung) beschränken.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise:

Stoffwechselerkrankungen

Resorptionsstörungen

Parenchymschäden

Leber- und Nierenschäden: Sie beeinträchtigen die Glycinmobilisation, die Paarung von Benzoessäure und Glycin sowie die Synthese der Hippursäure.

Hyperthyreoidismus

Encephalomyelitis disseminata

Schizophrenie

Anämie (speziell - perniziöse Anämie)

### 3.2. Zweiter Teil

#### Eigene Untersuchungen

### 3.2.1. Vorbereitung der Versuche

#### 3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson

Bei den eigenen Untersuchungen müssen die oben angeführten endogenen Faktoren, welche auf die Hippursäuresynthese oder Hippursäureausscheidung in irgendeiner Weise Einfluß haben, ausgeschaltet sein.

Der Proband muß folglich klinisch gesund sein. Ferner darf die Versuchsperson nicht leicht erregbar sein. Starke psychische Erregung stimuliert die Hippursäureproduktion, sodaß die Hippursäuremenge im Urin bei furchtsamen Personen grundsätzlich höher ist, als bei weniger ängstlichen Menschen (LA DOU und Mitarbeiter 1962, GEORGI 1950).

Der Autor (Alter 24 Jahre, Körpergewicht 57kg, Größe 168 cm) erfüllte diese Bedingungen.

#### 3.2.1.2. Versuchstechnik

Folgende Arbeitsgänge müssen vollzogen werden: Frischer Urin wird s o f o r t mit 20% Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert und gekühlt. (Ausschalten der Hippuricase) 25 ml jeder Harnportion werden dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Dieser Ätherextrakt, mit 2-3 Teelöffel Natriumsulfat entwässert, wird filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft, bis ein rötlich-brauner Extrakt am Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes übrig bleibt.

Auflösen des Extraktes mit 1ml Alkohol und Auftragen von 0,04 ml der Lösung auf eine Kieselgel-Platte.

Die Platte wird in ein Laufmittelgemisch (80ml Chloroform, 20ml Cyclohexan, 10ml Eisessig - nach ZIENER) gestellt, wo sich die Substanzen in circa 1 1/2 Stunden auftrennen.

Unter einer UV-Lampe erkennt man nach der Entwicklung auf der Fertigplatte der Firma Woelm  $\text{SiO}_2$  F254/366 Absorbtionen, die von der in einem bestimmten Abstand vom Start gelegenen Hippursäure ( $R_f=0,22$ ) hervorgerufen werden.

Es konnte jedoch nie ein  $R_f$ -Wert gefunden werden, der der Benzoesäure (0,79) entsprach. Die untere Nachweisgrenze für Benzoesäure liegt bei dieser Versuchstechnik bei  $2\mu\text{g}$  (ZIENER 1972).

Sodann erfolgt das Markieren der Flecken, Abkratzen und Lösen der Substanz mit 5ml Boratpuffer. Den Boratpuffer einwirken lassen (15 min), anschließend zentrifugieren.

1.Messung: Von der klaren überstehenden Flüssigkeit wird mit der Pipette vorsichtig 1ml entnommen und in eine spezielle Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird im Vergleich zu einer anderen Küvette, in der Boratpuffer ist, zur ersten Messung in einem Spektralphotometer herangezogen. Die vom Spektralphotometer aufgezeichnete Kurve hat ihr  $\lambda_{\text{max}}$  bei  $223\mu$ .

2.Messung: Man versetzt die in der Küvette befindliche Flüssigkeit mit zwei kleinen Tropfen frischer, konzentrierter NaOH. Gut durchschütteln und abwarten, bis die leicht getrübbte Lösung wieder klar ist ( $\text{pH}=14$ ). Bei der zweiten Messung mit NaOH erhält man einen Kurvenverlauf ohne Maximum.

3. Messung: Sie erfolgt im sauren Milieu: Zugabe von 6 Tropfen konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu der Flüssigkeit (pH=1-2). Auch hier erhält man vom Spektralphotometer eine Kurve mit  $\lambda_{\text{max}} = 223/\mu$ .

#### 3.2.1.3. Versuchstechnik während der Medikamenteneinnahme

Während des Aspirinversuchs war es notwendig, die Laufzeit der Woelm  $\text{SiO}_2$  F254/366 - Platte zu ändern, da sich bei einmaligem Lauf die anfallende Salicylursäure (o-Hydroxy-Hippursäure) und die Hippursäure nicht vollständig trennen lassen.

Zu diesem Zweck wurde die Kieselgel-Platte mit dem Stoffgemisch nach 120 min Laufzeit aus dem Lösungsmittelgemisch genommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Auf diese Weise war es möglich die beiden Säuren vollständig zu trennen. Im UV-Licht zeichnete sich die Salicylursäure durch ihre starke Fluoreszenz aus.

Während des Medikamentenversuchs erwies es sich außerdem als zweckmäßig, nur 0,02 ml des Alkoholextraktes auf die Kieselgel-Platte aufzutragen, da sich bei dieser Konzentration die Salicylursäure und die Hippursäure besser trennen ließen.

#### 3.2.1.4. Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure

Um die Brauchbarkeit des beschriebenen Verfahrens zu testen, wurden Wiederfindungsversuche mit Benzoesäure durchgeführt.

Vorgang: 25 ml frischer Urin, den man sofort mit 20%iger Weinsäure auf pH 2-3 ansäuerte, wurde zuvor auf freie Benzoesäure überprüft. Ebenso wie

bei ZIENER trat niemals freie Benzoesäure auf. Daraufhin wurde eine bekannte Menge Benzoesäure hinzugegeben.

Anschließend wurden die oben unter Versuchstechnik angeführten Arbeitsgänge bis einschließlich Entwicklung der Woelm-F-Platte durchgeführt. Die fertig entwickelte Platte wird unter eine UV-Lampe gelegt, um die verschiedenen Absorptionen, die von der Hippursäure und von der Benzoesäure hervorgerufen werden, markieren zu können.

Der Fleck mit dem Rf-Wert (0,79) enthielt die Benzoesäure.

Die weiteren Arbeitsgänge entsprechen wiederum denen der Versuchstechnik: Markieren und Abkratzen des Flecks, Lösen der Substanz mit Boratpuffer, Messen der gelösten Substanz mit Hilfe des Spektralphotometers.

Folgende Tabelle 1 zeigt, welche Ergebnisse bei den Wiederfindungsversuchen erzielt wurden.

Tabelle 1: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Benzoessäure.

| Benzoessäure-<br>menge pro 25<br>ml Urin( $\mu$ g) | Benzoessäure<br>im Fleck<br>Soll( $\mu$ g) | Benzoessäure<br>im Fleck<br>Ist( $\mu$ g) | %der wieder-<br>gefundenen<br>Benzoessäure |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 2500                                               | 100                                        | 87,9                                      | 87,9%                                      |
| 2500                                               | 100                                        | 92,1                                      | 92,1%                                      |
| 2000                                               | 80                                         | 48,7                                      | 60,9%                                      |
| 2000                                               | 80                                         | 51,9                                      | 64,9%                                      |
| 1500                                               | 60                                         | 43,3                                      | 72,2%                                      |
| 1500                                               | 60                                         | 48,6                                      | 81,0%                                      |
| 1000                                               | 40                                         | 32,7                                      | 81,8%                                      |
| 1000                                               | 40                                         | 28,0                                      | 70,0%                                      |
| 500                                                | 20                                         | 13,9                                      | 69,5%                                      |

Ergebnis: Im Mittel wurden 75,6% der hinzugefügten Benzoessäure wiedergefunden.

Weitere Versuchsreihen ergaben, daß mit dem UV-Spektrographen die Nachweisgrenze von Benzoessäure bei einem Grenzwert von 6,7  $\mu$ g/ml liegt. Niedrigere Werte lassen keine charakteristischen Benzoessäurekurven erkennen. Bei der Woelm-F-Platte liegt die absolute Nachweisgrenze bei 1-2  $\mu$ g.

### 3.2.1.5. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Auch hier wurde zum großen Teil die erwähnte Versuchstechnik beibehalten. Nachdem, wie unter 3.2.1.2. "Versuchstechnik" beschrieben, der Hippursäuregehalt von 25 ml einer Urinportion ermittelt worden war, wurde von derselben Urinportion, die in der Zwischenzeit weiterhin gut gekühlt worden war, nochmals 25 ml genommen und dazu 50% der für 25 ml dieser Urinportion ermittelten Hippursäuremenge gegeben. Dann erfolgte die weitere Aufbereitung und Auswertung nach der oben erwähnten Methode. Bei der Berechnung mußte nun - im Idealfall - ein um 50% höherer Hippursäurewert auftreten als er ohne diese "Zusatz"-Hippursäure ermittelt worden war.

Tabelle 2: Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

| Hippursäuremenge pro 25 ml Urin ( $\mu\text{g}$ ) | wiedergefundene Hippursäure ( $\mu\text{g}$ ) | Ausbeute an zugegebener Hippursäure ( $\mu\text{g}$ ) | gefundene Menge zu zugegebener Hipp.-säure in % |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 5250 + 2600                                       | 7225                                          | 1975                                                  | 75,96                                           |
| 5250 + 2600                                       | 7410                                          | 2160                                                  | 83,10                                           |
| 3975 + 2000                                       | 5515                                          | 1540                                                  | 77,00                                           |
| 3975 + 2000                                       | 5595                                          | 1620                                                  | 81,00                                           |
| 1137 + 600                                        | 1592                                          | 1592                                                  | 75,83                                           |
| 1137 + 600                                        | 1522                                          | 1522                                                  | 64,16                                           |
| 2375 + 1200                                       | 3285                                          | 3285                                                  | 75,83                                           |
| 2375 + 1200                                       | 3270                                          | 3270                                                  | 74,50                                           |

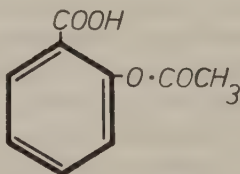
Ergebnis : Im Mittel wurden 75,9% der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

### 3.2.1.6. Wahl des Pharmakons

Als Medikament wurde Aspirin<sup>R</sup> gewählt, von dem man vermutete, daß nach dessen Verabreichung vermehrt Hippursäure im Harn zu finden ist.

Summenformel:  $C_9H_8O_4$

Konstitutionsformel:



Systematischer Name: Acetylsalicylsäure

Herstellung und Vertrieb: Bayer & Co.

Stoffwechselaktivität:

Die Acetylsalicylsäure wird schnell resorbiert und im Körper schnell (Halbwertszeit etwa 18 Min.) zu Salicylsäure und Essigsäure hydrolysiert. Ein geringer Prozentsatz erscheint unverändert im Urin. Die Salicylsäure ist im Blut an die Plasmaproteine gebunden. Zum größten Teil wird sie über den Urin teils unverändert, teils in Form von Salicylursäure (= o-Hydroxy-Hippursäure), Gentisinsäure und Glukuronid (Äther- und Esterform) ausgeschieden. Sowohl beim rheumatischen Patienten als auch bei Gesunden bewirkt Aspirin<sup>R</sup> eine Anregung der Zellatmung und einen Anstieg des O<sub>2</sub>-Verbrauchs.

Eine wesentliche Bedeutung für die arzneiliche Anwendung von Aspirin<sup>R</sup> beruht auf der Beeinflussung des Nieren-Hypophysensystems, die im Endeffekt zu einer antiphlogistischen Wirkung führt.

Darüber hinaus hemmt Aspirin<sup>R</sup> die Hyaluronidase-Aktivität, den Antistreptolysin-O-Titer, die  $\gamma$ -Globuline und das Fibrinogen.

Ferner wird ein blutzuckersenkender Effekt von Aspirin<sup>R</sup> bei Diabetikern beschrieben, daneben aber auch eine Verminderung des Blut-Cholesterin-Gehalts.

Indikationen: Als Analgetikum, Antipyretikum, Antirheumatikum und bei Infarktpatienten.

### 3.2.2. Durchführung der Versuche

#### 3.2.2.1. Normalkost

Der Versuch mit Normalkost wurde durchgeführt, um die folgenden individuellen Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge mg je Portion Urin

Hippursäuremenge mg% je Portion Urin

Hippursäuremenge mg je Tag

Der Versuch mit Normalkost erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Tagen, wobei folgende Bedingungen aufgelegt wurde: Ein achttägiges medikamentenfreies Intervall vor Versuchsbeginn.

Ernährung durch Normalkost.

Sofortige Aufarbeitung des Harns - in Ausnahmefällen Ansäuern und Kühlen bis zur Untersuchung.

Keine Medikamenteneinnahme während des Versuches mit Normalkost.

### 3.2.2.2. Diätversuch

In dieser Versuchsreihe, die sich über 11 Tage erstreckte, sollte der "Minimalwert" der Hippursäureausscheidung der Versuchsperson unter "Diätbedingungen" eruiert werden. Damit sollte also aufgezeigt werden, bis zu welchem Minimalwert die Hippursäureausscheidung der Versuchsperson gesenkt werden könne, wenn alle diejenigen Nahrungsmittel nicht aufgenommen werden, die die Chinasäure als Bestandteil enthalten, also Obst, Gemüse, Kaffee, Tee usw.

### 3.2.2.3. Aspirinversuch

In dem 8 Tage durchgeführten Versuch, in welchem weiterhin Diätkost vorgeschrieben war, sollte ermittelt werden, ob und in welchem Maße Aspirin<sup>R</sup> die Hippursäureausscheidung beeinflusst.

Am 23. Versuchstag wurden um 7.15 Uhr 2 Tabletten Aspirin<sup>R</sup> = 1g Reinsubstanz eingenommen.

### 3.3. Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse.

In den folgenden drei Tabellen sind alle beim Leerver-  
such, beim Versuch mit Diätkost und beim Versuch mit  
Aspirin<sup>R</sup> gemessenen und errechneten Werte zusammenge-  
stellt.

| Urin-<br>probe | Extink-<br>tion der<br>BP-Kurve<br>(x 100) | Verdün-<br>nungs-<br>faktor | Hippur-<br>säure<br>/ug/ml | Urin-<br>menge<br>ml | Hippursäure<br>je Probe<br>mg% | Hippursäure<br>mg ges. | je Tag<br>mg |
|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|--------------|
|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|--------------|

#### Ergebnisse des Leerversuchs

|     |    |      |      |     |      |       |       |
|-----|----|------|------|-----|------|-------|-------|
| 1 a | 84 | 45   | 17,1 | 700 | 76,9 | 538,3 |       |
| b   | 62 | 20   | 12,6 | 350 | 25,2 | 88,2  | 626,5 |
| 2 a | 52 | 20   | 10,5 | 550 | 21,0 | 115,5 |       |
| b   | 8  | 20   | 1,6  | 350 | 3,2  | 11,2  | 126,7 |
| 3 a | 26 | 10   | 5,3  | 500 | 5,3  | 26,5  |       |
| b   | 36 | 10   | 7,3  | 370 | 7,3  | 27,0  |       |
| c   | 53 | 10   | 10,7 | 700 | 10,7 | 74,9  | 128,4 |
| 4 a | 79 | 20   | 16,1 | 450 | 32,2 | 144,9 |       |
| b   | 66 | 20   | 13,4 | 500 | 26,8 | 134,0 |       |
| c   | 65 | 20   | 13,2 | 500 | 26,4 | 132,0 | 410,9 |
| 5 a | 67 | 20   | 13,6 | 450 | 27,2 | 122,4 |       |
| b   | 71 | 12,5 | 14,4 | 500 | 18,0 | 90,0  | 212,4 |
| 6 a | 79 | 15   | 16,1 | 350 | 24,2 | 84,3  |       |
| b   | 67 | 20   | 13,6 | 350 | 27,2 | 95,2  |       |
| c   | 42 | 20   | 8,5  | 500 | 17,0 | 85,0  | 264,5 |
| 7 a | 69 | 5    | 14,0 | 600 | 7,0  | 42,0  |       |
| b   | 73 | 10   | 14,8 | 580 | 14,8 | 85,8  | 127,8 |
| 8 a | 42 | 10   | 8,5  | 680 | 8,5  | 57,8  |       |
| b   | 56 | 10   | 11,4 | 300 | 11,4 | 34,2  |       |
| c   | 73 | 10   | 14,8 | 850 | 14,8 | 125,8 | 217,8 |

| Urin-<br>probe | Extink-<br>tion der<br>BP-Kurve<br>(x 100) | Verdün-<br>nungs-<br>faktor | Hippur-<br>säure<br>/ug/ml | Urin-<br>menge<br>ml | Hippursäure |                  |              |
|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|------------------|--------------|
|                |                                            |                             |                            |                      | je<br>mg%   | Probe<br>mg ges. | je Tag<br>mg |
| 9 a            | 75                                         | 20                          | 15,2                       | 450                  | 30,4        | 136,8            |              |
| b              | 78                                         | 10                          | 15,9                       | 650                  | 15,9        | 103,2            |              |
| c              | 65                                         | 20                          | 13,2                       | 700                  | 26,4        | 184,8            | 424,8        |
| 10 a           | 83                                         | 20                          | 16,9                       | 370                  | 33,8        | 125,1            |              |
| b              | 83                                         | 10                          | 16,9                       | 550                  | 16,9        | 92,9             | 218,0        |
| 11 a           | 76                                         | 45                          | 15,5                       | 400                  | 69,7        | 278,8            |              |
| b              | 64                                         | 30                          | 13,0                       | 600                  | 39,0        | 234,0            |              |
| c              | 53                                         | 20                          | 10,7                       | 450                  | 21,4        | 96,3             | 607,1        |
| 12 a           | 79                                         | 50                          | 16,1                       | 450                  | 80,5        | 362,2            |              |
| b              | 72                                         | 40                          | 14,6                       | 200                  | 58,4        | 116,8            | 479,0        |

#### Ergebnisse des Diätversuchs

|      |    |      |      |     |      |       |       |
|------|----|------|------|-----|------|-------|-------|
| 13 a | 62 | 25   | 12,6 | 750 | 31,5 | 236,2 |       |
| b    | 58 | 10   | 11,8 | 600 | 11,8 | 70,8  |       |
| c    | 73 | 20   | 14,8 | 250 | 29,6 | 74,0  | 318,1 |
| 14 a | 49 | 17,5 | 9,9  | 500 | 17,3 | 86,5  |       |
| b    | 77 | 10   | 15,7 | 550 | 15,7 | 86,3  | 172,9 |
| 15 a | 56 | 10   | 11,4 | 500 | 11,4 | 57,0  |       |
| b    | 56 | 10   | 11,4 | 650 | 11,4 | 74,1  |       |
| c    | 16 | 10   | 3,3  | 700 | 3,3  | 23,1  | 154,2 |
| 16 a | 12 | 10   | 2,5  | 650 | 2,5  | 16,2  |       |
| b    | 29 | 10   | 5,9  | 500 | 5,9  | 29,5  |       |
| c    | 30 | 10   | 6,1  | 400 | 6,1  | 24,4  | 70,1  |
| 17 a | 35 | 10   | 7,1  | 550 | 7,1  | 39,1  |       |
| b    | 53 | 10   | 10,7 | 500 | 10,7 | 53,5  | 92,5  |
| 18 a | 37 | 10   | 7,5  | 400 | 7,5  | 30,0  |       |
| b    | 48 | 10   | 9,7  | 450 | 9,7  | 43,6  | 113,2 |
| 19 a | 46 | 10   | 9,3  | 650 | 9,3  | 60,4  |       |
| b    | 40 | 10   | 8,1  | 600 | 8,1  | 48,6  | 109,0 |
| 20 a | 57 | 10   | 11,6 | 200 | 11,6 | 23,2  |       |
| b    | 72 | 10   | 14,6 | 350 | 14,6 | 51,1  |       |
| c    | 51 | 10   | 10,3 | 450 | 10,3 | 46,3  | 120,6 |

| Urin-<br>probe | Extink-<br>tion der<br>BP-Kurve<br>(x 100) | Verdün-<br>nungs-<br>faktor | Hippur-<br>säure<br>/ug/ml | Urin-<br>menge<br>ml | Hippursäure<br>je Probe je Tag<br>mg% mg ges. mg |      |       |
|----------------|--------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|------|-------|
| 21 a           | 24                                         | 10                          | 4,9                        | 250                  | 4,9                                              | 12,2 |       |
| b              | 44                                         | 10                          | 8,9                        | 450                  | 8,9                                              | 40,0 |       |
| c              | 36                                         | 10                          | 7,3                        | 700                  | 7,3                                              | 51,1 | 103,3 |
| 22 a           | 73                                         | 10                          | 14,8                       | 200                  | 14,8                                             | 29,6 |       |
| b              | 66                                         | 10                          | 13,4                       | 250                  | 13,4                                             | 33,5 |       |
| c              | 62                                         | 10                          | 12,6                       | 350                  | 12,6                                             | 44,1 | 107,2 |
| 23 a           | 59                                         | 10                          | 12,0                       | 350                  | 12,0                                             | 42,0 |       |

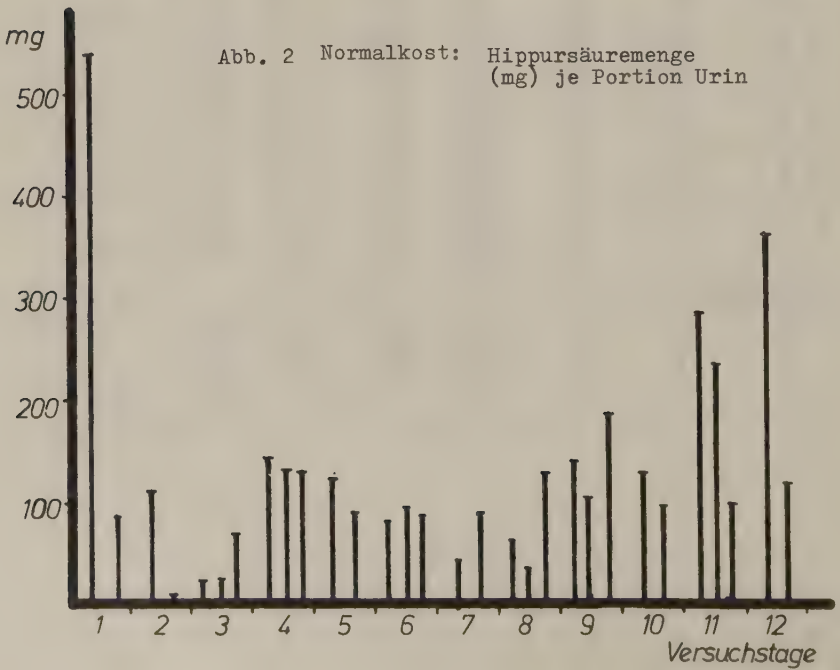
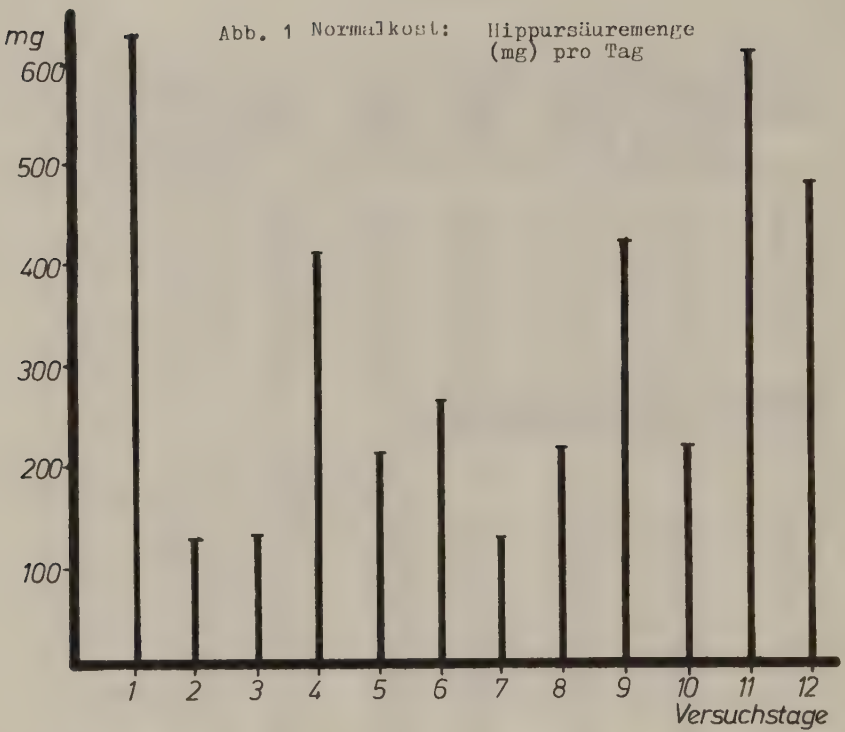
### Ergebnisse des Aspirinversuchs

(um 7.15 Einnahme des Pharmakons)

|      |    |    |      |     |      |      |       |
|------|----|----|------|-----|------|------|-------|
| b    | 33 | 30 | 6,7  | 180 | 20,1 | 36,1 |       |
| c    | 52 | 20 | 10,5 | 360 | 21,0 | 75,6 | 153,7 |
| 24 a | 48 | 10 | 9,7  | 550 | 9,7  | 53,4 |       |
| b    | 48 | 20 | 9,7  | 370 | 19,4 | 71,8 |       |
| c    | 49 | 10 | 9,9  | 575 | 9,9  | 56,9 | 182,0 |
| 25 a | 66 | 10 | 13,4 | 620 | 13,4 | 83,1 |       |
| b    | 54 | 10 | 11,0 | 650 | 11,0 | 71,5 | 154,6 |
| 26 a | 60 | 10 | 12,2 | 450 | 12,2 | 54,9 |       |
| b    | 56 | 10 | 11,4 | 320 | 11,4 | 36,5 |       |
| c    | 65 | 10 | 13,2 | 550 | 13,2 | 72,6 | 164,0 |
| 27 a | 56 | 10 | 11,4 | 450 | 11,4 | 51,3 |       |
| b    | 44 | 10 | 8,9  | 400 | 8,9  | 35,6 | 86,9  |
| 28 a | 73 | 5  | 14,8 | 600 | 7,4  | 45,6 |       |
| b    | 46 | 10 | 9,3  | 400 | 9,3  | 37,2 |       |
| c    | 56 | 10 | 11,4 | 300 | 11,4 | 34,2 | 117,0 |
| 29 a | 59 | 10 | 12,0 | 500 | 12,0 | 60,0 |       |
| b    | 77 | 5  | 15,7 | 600 | 7,8  | 46,8 | 106,8 |
| 30 a | 72 | 10 | 14,6 | 600 | 14,6 | 87,6 |       |
| b    | 63 | 10 | 12,8 | 250 | 12,8 | 32,0 | 119,6 |
| 31 a | 75 | 10 | 15,2 | 400 | 15,2 | 60,8 |       |
| b    | 30 | 20 | 6,1  | 350 | 12,2 | 42,7 | 103,5 |

### Normalkost

|      |    |    |      |     |      |       |       |
|------|----|----|------|-----|------|-------|-------|
| 32 a | 56 | 10 | 11,4 | 500 | 11,4 | 57,0  |       |
| b    | 11 | 30 | 2,3  | 400 | 6,8  | 27,4  |       |
| c    | 29 | 30 | 5,9  | 500 | 17,7 | 88,5  |       |
| d    | 46 | 30 | 9,3  | 650 | 27,9 | 181,3 | 354,2 |



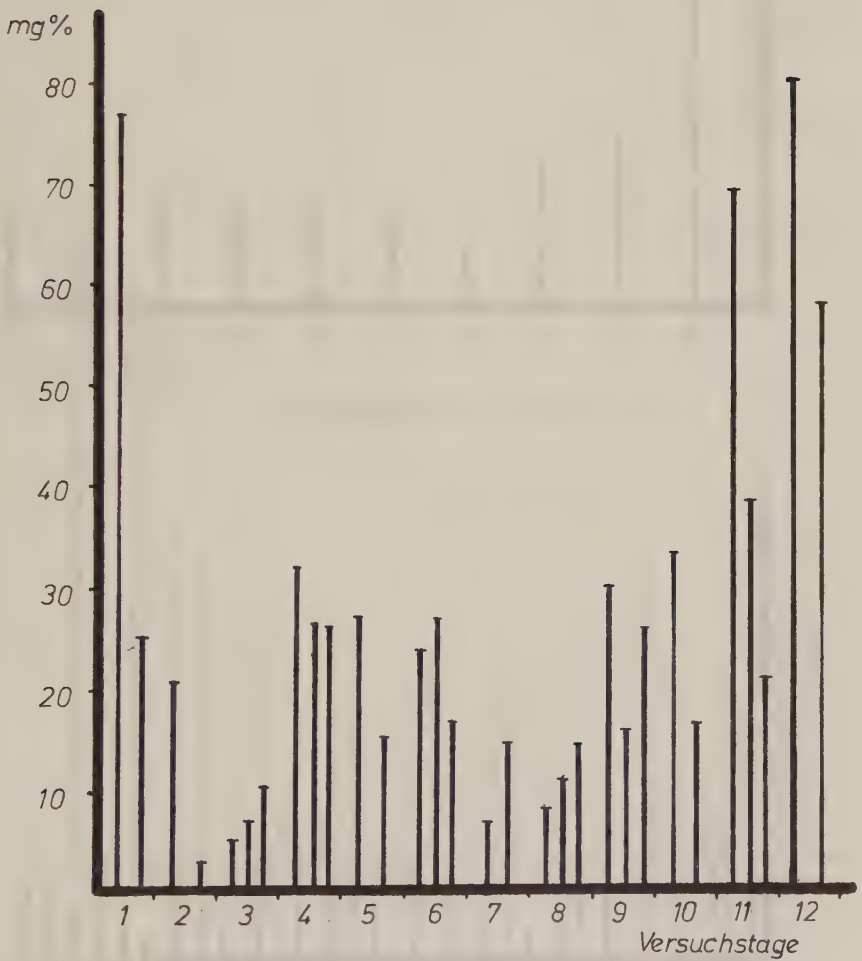


Abb. 3 Normalkost: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

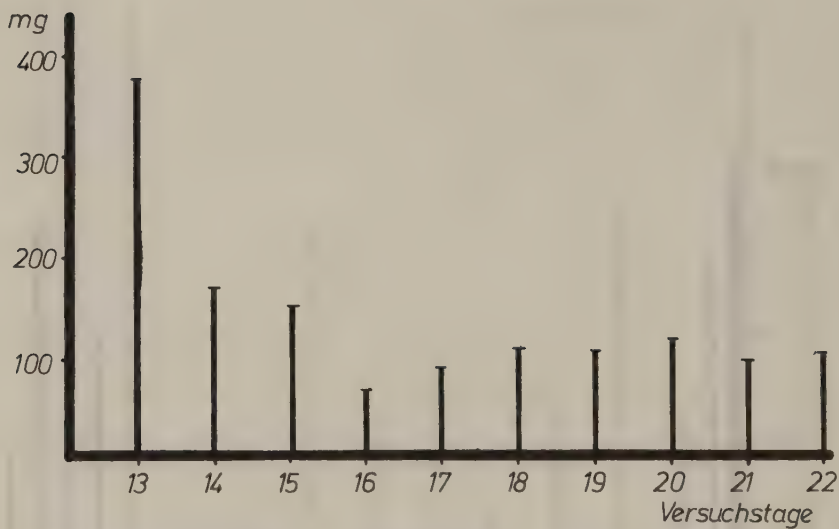


Abb. 4 Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

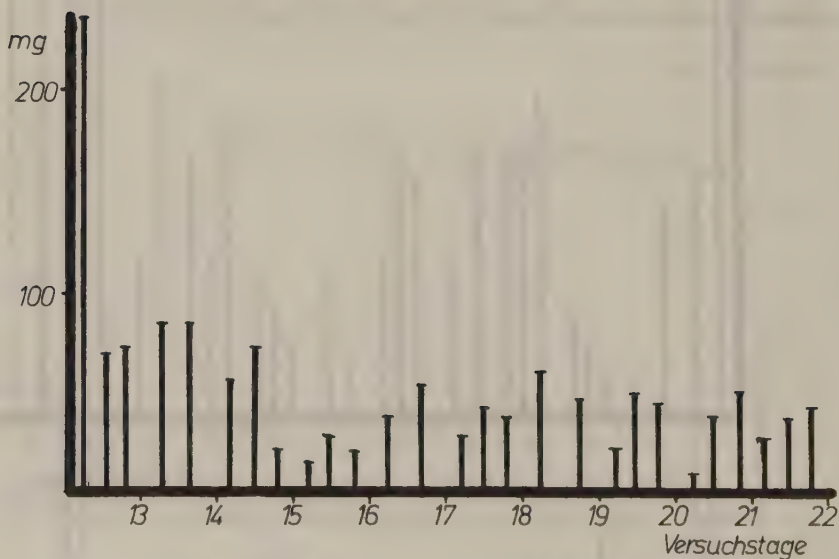


Abb. 5 Diätversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

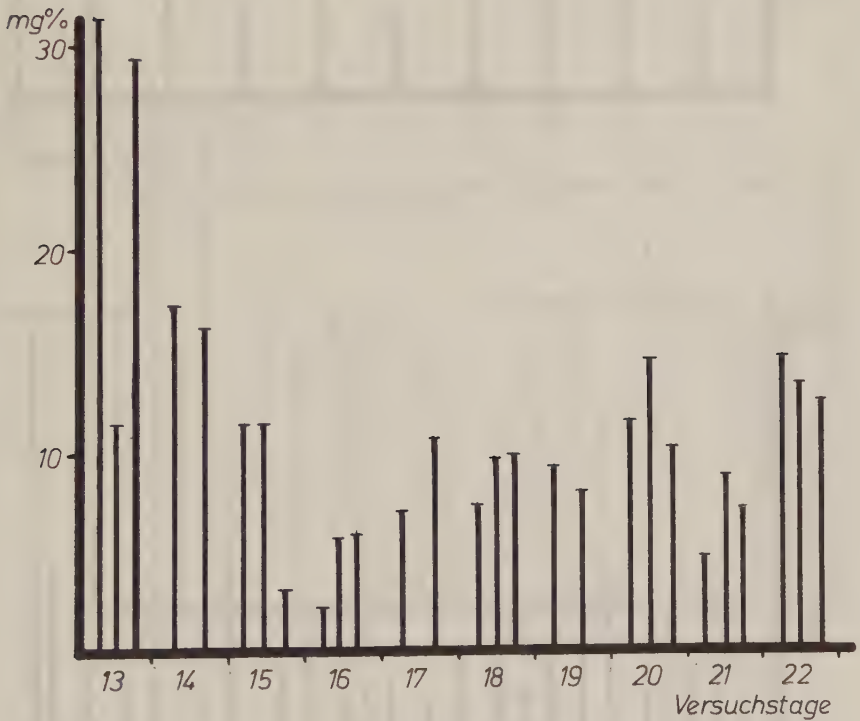


Abb. 6 Diätversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Portion Urin

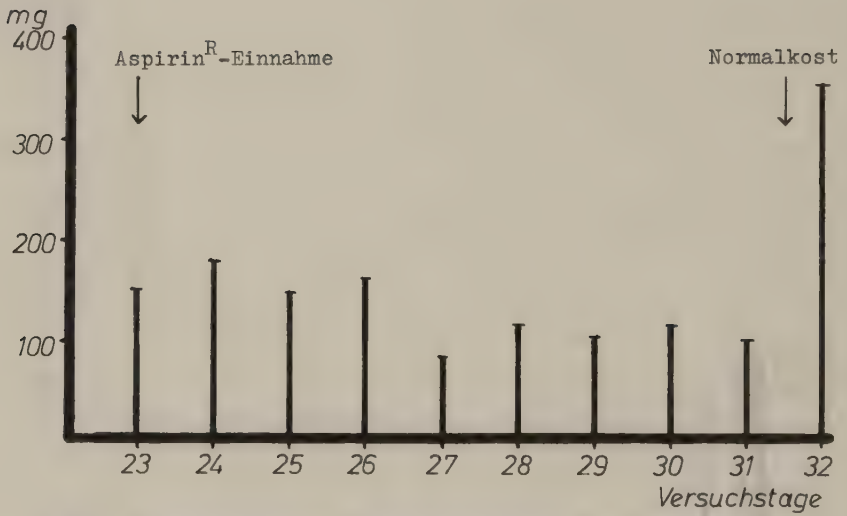


Abb. 7 Aspirinversuch: Hippursäuremenge (mg) pro Tag

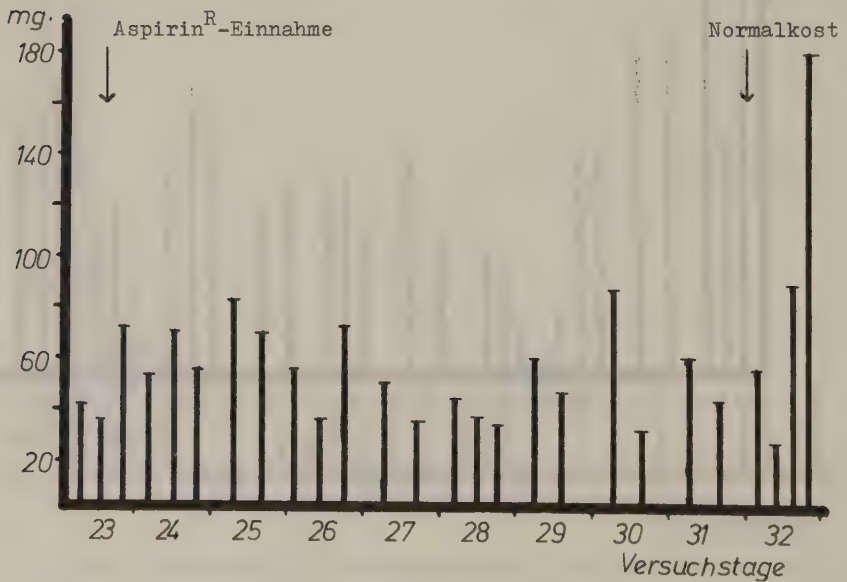


Abb. 8 Aspirinversuch: Hippursäuremenge (mg) je Portion Urin

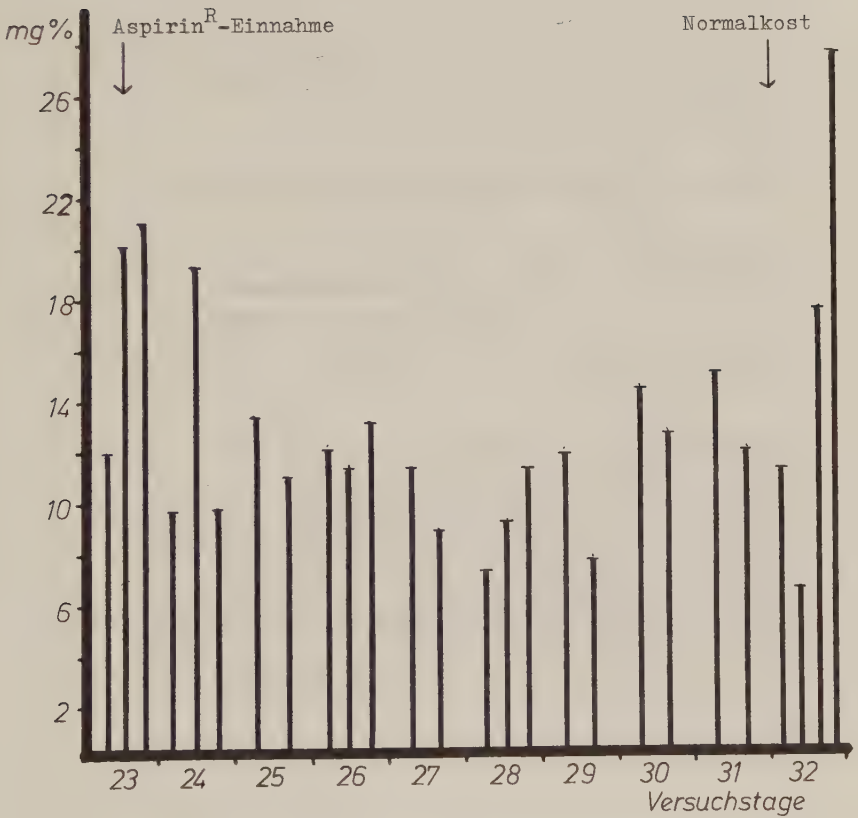


Abb. 9 Aspirinversuch: Hippursäuremenge (mg%) je Por. Urin

#### 4. Diskussion

##### Normalkost: Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag

Unter normalen Ernährungsbedingungen wurde ein Minimalwert von 126,7 mg Hippursäure/Tag und ein Maximalwert von 626,5 mg Hippursäure/Tag festgestellt. Die Schwankungsbreite zwischen den beiden Werten darf als physiologisch angesehen werden. Als Durchschnittswert wurden 320,3 mg Hippursäure/Tag ermittelt.

##### Normalkost: Hippursäureausscheidung (mg) je Portion Urin

Die niedrigste Menge, die mit einer Portion Urin ausgeschieden wurde, betrug 11,2 mg. Der Maximalwert lag bei 538,3 mg. Die Werte liegen im Bereich der Norm. Im Durchschnitt wurden 205,6 mg Hippursäure pro Portion Urin ausgeschieden.

##### Normalkost: Hippursäure (mg%) je Portion Urin

Die Hippursäurekonzentration pro Portion Urin lag zwischen 3,2 mg% und 80,5 mg%. Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentration und der ausgeschiedenen Harnmenge gefunden werden. Eine hohe Hippursäurekonzentration hatte keine geringe Harnmenge zur Folge und umgekehrt.

Diätversuch: Hippursäureausscheidung (mg) pro Tag

Nachdem mit der Diätkost begonnen wurde, konnte man feststellen, daß die Hippursäureausscheidung merklich zurückging. Der erste Tag des Diätversuchs zeigte deutlich die Nachwirkung der Normalkost. Er soll deshalb beim Diätversuch außer Acht gelassen werden. Der gefundene Wert lag unmerklich unter dem des Leerversuchs und bildete das Maximum von 172,9 mg pro Tag. Am zweiten Tag begann die Ausscheidung merklich abzunehmen und erreichte am vierten Tag ihr Minimum von 70,1 mg pro Tag, um sich schließlich auf einen Durchschnittswert von 115,9 mg einzupendeln.

Diätversuch: Hippursäureausscheidung (mg) je Portion  
Urin

Der erste Tag stand unter dem Einfluß der Normalkost. Seine Werte lassen sich nicht auf den Diätversuch anwenden. Als Minimalwert erhielt man 12,2 mg und als Maximalwert 86,5 mg je Portion Urin. Wie zu erwarten war, war die Schwankungsbreite infolge der Diätkost bedeutend geringer geworden. Der Durchschnittswert betrug 43,5 mg Hippursäure pro Portion Urin.

Diätversuch: Hippursäure (mg%) je Portion Urin

Die Hippursäurekonzentration war ebenfalls reduziert. Sie lag bei 2,5 mg% (Minimum) und 17,3 mg% (Maximum).



Eigene Werte:

|                                                   |        |
|---------------------------------------------------|--------|
| Maximalausscheidung/Tag:                          | 0,63 g |
| Maximalausscheidung in<br>einer Urinportion:      | 0,54 g |
| Hippursäure pro Por-<br>tion Urin (Durchschnitt): | 0,21 g |

Vergleich der Werte der Hippursäureausscheidung bei  
Normalkost und bei Diätkost:

|                                                                 | Diätversuch | Leerversuch |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| Tagesmittelwert:                                                | 115,9 mg    | 320,3 mg    |
| Maximalausscheidung<br>pro Tag:                                 | 172,8 mg    | 626,5 mg    |
| Maximalausscheidung<br>pro Portion Urin:                        | 86,5 mg     | 538,3 mg    |
| Hippursäureausschei-<br>dung pro Urinportion<br>(Durchschnitt): | 43,5 mg     | 205,6 mg    |

Beim Vergleich der Werte bei Normalkost und bei Diät-  
kost zeigt sich, daß die Hippursäureausscheidung während  
des Diätversuchs um  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{1}{5}$  reduziert ist.

Einfluß von Aspirin<sup>R</sup> auf die Hippursäureausscheidung

Nach Einnahme von 2 Tabl. Aspirin<sup>R</sup> (1g Reinsubstanz)  
stieg die ausgeschiedene Hippursäuremenge auf 153,7 mg  
pro Tag an. Am zweiten Tag wird das Maximum von 182,0  
mg Hippursäure erreicht. Die Probe unmittelbar nach  
der Medikamenteneinnahme enthielt 36,1 mg Hippursäure,  
also deutlich unter dem Durchschnittswert von 54,6 mg  
Hippursäure pro Portion Urin.

|                                    | <u>Aspirinversuch</u> | <u>Diätversuch</u> |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Minimalwert pro Portion Urin       | 32,0 mg               | 12,2 mg            |
| Maximalwert pro Portion Urin       | 87,6 mg               | 86,5 mg            |
| Durchschnittswert pro Portion Urin | 54,6 mg               | 43,5 mg            |
| Durchschnittswert pro Tag          | 132,0 mg              | 115,9 mg           |

#### Einfluß von Aspirin<sup>R</sup> auf die Ausscheidung von Benzoesäure

Nach Einnahme von Aspirin<sup>R</sup> ließ sich keine Benzoesäure in frischem, angesäuerten Urin finden. Die Angaben von G.SCHMIDT und K.WALZ, daß freie Benzoesäure im Urin stets in stark wechselnden Mengen vorkomme, konnte in dem 32 Tage dauernden Versuch ebenfalls nicht bestätigt werden.

#### Statistische Auswertung

Vor der Einnahme des Pharmakons wurde 9 Tage lang, bei Einhaltung einer Diät, die tägliche Hippursäureausscheidung in mg gemessen. Der Mittelwert dieser Messungen beträgt 115,9 mg/Tag, die Standardabweichung 31,05 mg. Nach der Einnahme des Pharmakons wurden 8 Tage lang Messungen durchgeführt deren Mittelwert 132,0 mg/Tag ist. Die Standardabweichung ist 33,21 mg. Mit Hilfe der t-Prüfung (DOERFFEL 1963: Analysenverfahren und -ergebnisse, S.42) wurden die beiden Mittelwerte verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Werten (99,9 %-Schranke) ist nicht nachweisbar. Die Differenz von 15,1 mg ist zufälliger Natur.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit sollte die Ausscheidung von Hippursäure und Benzoessäure im menschlichen Urin nach Einnahme von Aspirin<sup>R</sup> untersuchen.

Dazu war es notwendig, die Normalwerte der Hippursäureausscheidung zu bestimmen, während dieser Zeit war es dem Probanden erlaubt, Nahrungsmittel jeglicher Art zu sich zu nehmen. Der Tagesmittelwert betrug dabei 320,3 mg Hippursäure.

Durch eine Diätkost wurden daraufhin alle exogenen Faktoren, die die Hippursäureausscheidung beeinflussen ausgeschaltet. Während dieser Zeit sank der Tagesmittelwert auf 115,9 mg.

Nachdem die Vorversuche abgeschlossen waren, war es möglich, an das eigentliche Problem heranzugehen. Es sollte untersucht werden, ob durch die Einnahme von 2 Tabl.

Aspirin<sup>R</sup> die Hippursäureausscheidung verändert würde.

Während des Aspirinversuchs wurde weiterhin Diätkost eingehalten. Der 9 Tage dauernde Versuch brachte keine eindeutige Veränderung der Hippursäureausscheidung. Der Tagesmittelwert während der Diätkost betrug 115,9 mg.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, festzustellen, ob freie Benzoessäure im frischen Urin enthalten ist. In den Vorversuchen wurden 57 Urinproben ausgewertet. In keiner war freie Benzoessäure nachweisbar. Auch nach Einnahme von Aspirin<sup>R</sup> konnte keine Benzoessäure gefunden werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. ADAMSON, R.H., J.W. BRIDGES, M.E. EVANS, R.T. WILLIAMS  
Species differences in the aromatisation of quinic acid in vivo and the role of gut bacteria.  
Biochem. J. 116, 437 (1970)
2. ANONYMUS  
Documenta Geigy - Wissenschaftliche Tabellen  
7. Auflage, Pharma, Basel 1968
3. BERNHARD, K., J.P. VUILLEUMIER, G. BRUBACHER  
Zur Frage der Entstehung der Benzoesäure im Tierkörper.  
Helv. Chim. Acta XXXVIII, 1438 (1955)
4. BODEL, Ph.T., R. COTRAN, E.H. KASS  
Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid.  
J. Lab. Clin. Med. 54, 881 (1959)
5. BÖHMER, A., A. JUCKENACK, J. TILLMANS  
Handbuch der Lebensmittelchemie.  
I, "Allgemeine Bestandteile der Lebensmittel"  
Springer, Berlin 1933
6. BRIDGES, J.W., M.R. FRENCH, R.L. SMITH, R.T. WILLIAMS  
The fate of benzoic acid in various species.  
Biochem. J. 118, 47 (1970)
7. COTRAN, R., M.I. KENDRICK, E.H. KASS  
Role of intestinal bacteria in aromatization of quinic acid in man and guinea pig.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104, 424 (1960)

8. DASTUR, D.K., J.D. MANN, W. POLLIN  
Hippuric acid excretion, coffee and schizoprenica.  
Arch. Gen. Psychiat. 9, 79 (1963)
9. DEISEL, K.  
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von  
Bromdiaethylcarbamid im Harn.  
Erlangen, Med. F. Diss. (1955)
10. DERACHE, R., J. GOURDON  
Métabolisme d'un conservateur alimentaire:  
l'acide parahydroxybenzoïque et ses esters.  
Food. Cosmet. Toxic. 1, 189 (1963)
11. DESPOPOULOS, A.  
Congruence of excretory function in liver and  
kidney: hippurates.  
Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)
12. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ  
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 1a.  
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954 b
13. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ  
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2a.  
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
14. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ  
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2b.  
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
15. FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ  
Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d.  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966

16. GARFINKEL, D.  
A metabolic inhomogeneity of glycine in vivo.  
J. Biol. Chem. 238, 2435 (1963)
17. GEORGI, F.  
Konstitutionspathologische Probleme bei  
endogenen Psychosen.  
Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)
18. HOFFER, A., H. OSMOND, J. SMYTHIES  
Schizophrenia: A new approach.  
II. Result of a years research.  
Brit. J. Psychiat. 100, 29 (1954)
19. JOHANNSEN, W.J., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN,  
A. NEGRETE  
A re-examination of the hippuric acidanxiety  
relationship.  
Psychosom. Med. 24, 569 (1962)
20. KADELBURG, I.  
Die Hippursäureausscheidung im Urin.  
Erlangen, Med. F. Diss. (1971)
21. LA DOU, J., G.L. ELLMAN, E. CALLAWAY,  
I.F. EDMISTER, R.L. CHRISTENSEN  
Correlates of manifest anxiety.  
J. Psychosom. Res. 6, 41 (1962)
22. LANG, K.  
Verträglichkeit der Benzoesäure.  
Zschr. Lebensmittelunters. Forsch. 112, 394 (1960)

23. LEVI, R., M. SAVICH  
Klinische Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit  
des modifizierten Hippursäuretests und einer neuen  
Leberstütztherapie bei Schizophrenen.  
Arch. Psychiat. Nervenkr. 188, 26 (1952)
24. LIEGLER, D.G., E.S. HENDERSON, M.A. HAHN,  
V.T. OLIVERO  
The effect of organic acids on renal clearance  
of methotrexate in man.  
Clin. Pharmacol. Ther. 101, 849 (1969)
25. LOWE, G., A. WILLIAMS  
Papain catalysed hydrolysis of some hippuric esters.  
Biochem. J. 96, 199 (1965)
26. MØLLER, K.O.  
Pharmakologie.  
4. Auflage  
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1961
27. MOUGDAL, N.R., E. RAGHUPATHY, P.S. SARMA  
Effect of thyroid imbalance on the detoxication  
of benzoic acid in the rat.  
Endocrinology 64, 326 (1959)
28. PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMANN  
Urinary hippuric acid excretion as an index of  
toluene exposure.  
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)
29. RÖMPP, H.  
Chemie Lexikon  
6. Auflage  
Franck'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1966

30. SCHMIDT, G.  
Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyloxybutter-  
säure nach Adalinaufnahme.  
Arch. Exper. Path. Pharmacol. 229, 67 (1956)
31. SINGER, P.  
Diabetische Nephropathie.  
Clearance-Untersuchungen und ihre Beziehungen zu  
morphologischen Befunden.  
Med. Klin. 61, 1210 (1966)
32. STROHMEYER, G., V. KLINGMÜLLER  
Über Kupplungsprodukte aus Glutaminsäure, Glutamin,  
Asparagin und aromatische Carbonsäuren.  
Clin. Chem. Acta 9, 285 (1964)
33. STRUWE, F.E.  
Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinierten  
Hippursäureprobe und mit Serumlabilitätsreaktionen.  
Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2, 1 (1953)
34. STRUWE, F.E.  
Benzoessäureentgiftung bei Schizophrenie.  
Nervenarzt 27, 25 (1956)
35. TEUCHY, H., C.F. VAN SUMERE  
Quantitative thin-layer chromatographic determination  
of hippuric acid in rat urine.  
Clin. Chem. Acta. 25, 79-86 (1969)
36. VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE,  
J. BEKAERT  
Quantitative investigation on the hippuric acid  
formation in healthy and diseased individuals.  
Clin. Chem. Acta 26, 85 (1969)

37. VOLLGRAF, G.  
Entgiftungs- und Ausscheidungskapazität verschiedener Formen der multiplen Sklerose im kombinierten Hippursäuretest.  
Psychiat. Neurol. 154, 50 (1967)
38. WALZ, K.E.  
Beitrag zur Frage der Ausscheidung und des Nachweises von Adalin im Harn.  
Erlangen, Med. F. Diss. (1954)
39. WEBB, R.E., E. SHAH, E.L.R. STOKSTAD  
Effect of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> on excretion of hippuric acid and forminoglutamic acid.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 19 (1966)
40. WEISS, G.  
Diagnostische Bewertung von Laborbefunden.  
J.F. Lehmann, München 1970
41. WILLIAMS, R.T.  
Detoxication Mechanisme.  
2. Auflage  
Chapman & Hall LTD, London 1959
42. ZIENER, H.  
Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.  
Erlangen, Med. F. Diss (1972)

An dieser Stelle möchte ich dem emeritierten Direktor des Institutes für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut.

Herrn Professor H.-B. Wuermeling danke ich für die Übernahme des Koreferates und für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre ungewöhnlich große Hilfsbereitschaft, die zahlreichen Diskussionen und für den jederzeit freundlich erteilten Rat.

## Lebenslauf

Am 14. Juni 1947 wurde ich als Sohn der Eheleute Lore Berta Else Marquart, geborene Melzer und Heinrich Marquart in Pforzheim geboren.

Vom März 1954 bis März 1958 besuchte ich die Ulrich von Dürrmenz-Schule (Volksschule) in Mühlacker und anschließend bis Oktober 1966 das Gymnasium Mühlacker.

Von Januar 1967 bis zum April 1968 habe ich meinen Dienst bei der Bundeswehr abgeleistet.

Im Mai 1968 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Zahnmedizin. Hier bestand ich im März 1969 das Vorphysikum, im September 1970 das Physikum und im April 1973 das zahnmedizinische Staatsexamen. Am 19.11.1973 promovierte ich zum Dr. med. dent.

Im Mai 1971 begann ich gleichfalls an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin und bestand im August 1971 das Physikum und am 5.2.1975 das medizinische Staatsexamen.





**Druck HOGL ERLANGEN**